

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

19



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

11

Veröffentlichungsnummer:

**0 280 887  
A1**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21

Anmeldenummer: **88101411.2**

51

Int. Cl. 4: **A61K 9/10**

22

Anmeldetag: **01.02.88**

30

Priorität: **03.02.87 CH 380/87**

43

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**07.09.88 Patentblatt 88/36**

84

Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE ES FR GB IT LI LU NL SE**

71

Anmelder: **F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.  
Aktiengesellschaft**

**CH-4002 Basel(CH)**

72

Erfinder: **Ferro, Alberto, Dr.  
Gstaltenrainweg 67  
CH-4125 Riehen(CH)  
Erfinder: Steffen, Hans, Dr.  
Seestrasse 16  
CH-4410 Liestal(CH)**

74

Vertreter: **Lederer, Franz, Dr. et al  
Patentanwalt Dr. Franz Lederer Lucile  
Grahnsstrasse 22  
D-8000 München 80(DE)**

54

**Mischmicell-Lösungen mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern.**

57

Wässrige Mischmicell-Lösungen aus Gallensäuresalzen und Lipiden können zur Solubilisierung von nicht-steroidalen Entzündungshemmern und zur Herstellung lokal verträglicher parenteraler Verabreichungsformen für solche Heilmittel verwendet werden.

**EP 0 280 887 A1**

### Mischmicell-Lösungen mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern

Bei der parenteralen Verabreichung von nicht-steroidalen Entzündungshemmern werden häufig lokale Irritationen und hämolytische Effekte beobachtet. Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine besser verträgliche parenterale Applikationsform für nicht-steroidale Entzündungshemmer verfügbar zu machen.

Aus der deutschen Offenlegungsschrift 2 730 570 ist bekannt, Mischmicellen aus Gallensäuren und Lipiden zur Solubilisierung schwer oder nicht wasserlöslicher pharmazeutischer Wirkstoffe in wässrigem Medium zu verwenden. Ueberraschend wurde gefunden, dass wässrige Mischmicell-Lösungen von nicht-steroidalen Entzündungshemmern bei parenteraler Verabreichung wesentlich besser verträglich sind als wässrig-organische oder selbst rein wässrige Lösungen solcher Entzündungshemmer, die nicht unter Verwendung von Mischmicellen hergestellt wurden.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit wässrige Mischmicell-Lösungen, enthaltend ein Salz einer Gallensäure ein Lipid, und einen nicht-steroidalen Entzündungshemmer.

In anderer Hinsicht betrifft die Erfindung die Verwendung von Mischmicellen aus Gallensäuresalzen und Lipiden zur Solubilisierung von nicht-steroidalen Entzündungshemmern in wässrigem Milieu.

Als Gallensäuresalze kommen in den vorliegenden Mischmicell Lösungen die in der DE-05 2 730 570 erwähnten Salze von Gallensäuren bzw. Gallensäurederivaten in Betracht, insbesondere Cholate, Glycocholate und Taurocholate, insbesondere die Alkalisalze, wie die Natriumsalze. Besonders bevorzugt ist Na-Glycocholat.

Als Lipide kommen insbesondere Phosphatidylcholine, z.B. natürliche Lecithine oder synthetische Lecithine mit abgewandelten Seitenketten (z.B. solche, die in der europäischen Patentanmeldung A2-0154977 beschrieben sind) in Betracht. Bevorzugt sind natürliche Lecithine wie Ei- oder Soja-Lecithin.

Nicht-steroidale Entzündungshemmer (non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAID's) im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen, die sich von Steroiden strukturell unterscheiden und eine entzündungshemmende Wirkung entfalten. Häufig sind solche Verbindungen durch die Anwesenheit einer Carbonsäuregruppe charakterisiert und/oder sind Derivate der Essigsäure oder der Propionsäure. Beispiele solcher nicht-steroidalen Entzündungshemmer sind Carprofen, Ibuprofen, Benoxaprofen, Naproxen, Sulindac, Zomepirac, Fenclofenac, Alclofenac, Ibufenac, Flunixin, Indo-

methacin oder Salze davon. nin im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugter nicht-steroidaler Entzündungshemmer ist Carprofen (6-Chlor- $\alpha$ -methyl-carbazol2-essigsäure) und physiologisch verträgliche Salze davon mit Basen, z.B. Alkalimetallhydroxiden, Aminen oder basischen Aminosäuren wie Arginin oder Lysin.

Das Molverhältnis zwischem Lipid und der Gallensäure liegt zweckmässig in der Grössenordnung von 0,1:1 bis 2:1. Bevorzugt sind Mischungsverhältnisse von 0,8:1 bis 1,5:1.

Der Anteil von Lipid plus Gallensäure in der Injektionslösung kann über weite Grenzen variieren und z.B. 50-300 mg/ml Injektionslösung betragen.

Der Anteil des Pharmakons in den erfindungsgemässen Lösungen kann ebenfalls über weite Grenzen variieren und z.B. 0,1-100 mg/ml Lösung betragen. Mittels der erfindungsgemässen Lösungen können relativ grosse Wirkstoffmengen in einer Volumeneinheit Vehikel solubilisiert werden, was besonders bei der Behandlung von Grostieren von Vorteil ist.

Die erfindungsgemässen Mischmicell-Lösungen können durch blosses Vermischen der einzelnen Bestandteile hergestellt werden. In einer anderen Ausführungsform kann man das Lipid, die Gallensäure und eine zur Salzbildung damit geeignete Base, z.B. ein Alkalihydroxid, oder direkt das Gallensäuresalz sowie den Wirkstoff in einem organischen Lösungsmittel lösen, darauf das organische Lösungsmittel abdampfen und hierauf Wasser, ggf. isotonisierende Zusätze und gegebenenfalls weitere Ingredientien zugeben, wobei in der Regel die isotonisierenden Zusätze und zumeist auch die allfälligen weiteren Ingredientien vor der Zugabe zum erwähnten Eindampfrückstand mit dem Wasser vermischt werden. Als organische Lösungsmittel kommen solche in Betracht, in denen die zu lösenden Komponenten hinreichend löslich sind, wie z.B. niedere Alkanole, insbesondere Methanol oder Aethanol.

In einer weiteren Ausführungsform kann man zunächst eine wässrige Mischmicell-Lösung aus einem Lipid und einem Gallensäuresalz herstellen und sodann den Wirkstoff zugeben.

Die Zeit, die benötigt wird, bis das so erhaltene Gemisch nach Rühren homogen erscheint, hängt von der Art der Gallensäure, des Lipids, des Wirkstoffs und deren Konzentrationen ab und kann in der Regel durch kurzzeitiges Erwärmen verkürzt werden.

Zweckmässig werden die erfindungsgemässen Mischmicell-Lösungen auf einen pH-Wert von etwa 5,5-7,5 eingestellt.

Die erfindungsgemässen Mischmicell-

Lösungen können zusätzlich Hilfsstoffe enthalten, z.B. Puffer, isotonisierend Zusätze, Stabilisatoren und/oder Konservierungsmittel, z.B. Benzylalkohol. Als isotonisierende Zusätze kommen insbesondere in Betracht: Natriumchlorid, Mannit oder Glucose. Als Puffer können Tris-Puffer, Phosphat-Puffer, Citrat-Puffer, Citrat-Phosphat-Mischpuffer, usw. verwendet werden. Der osmotische Druck der erfindungsgemässen Injektionslösungen sollte im Idealfall demjenigen des Blutes entsprechen, d.h. etwa 300 mOsm betragen, kann aber in gewissen Grenzen variieren.

Weiterhin kann es zweckmässig sein, die Herstellung der erfindungsgemässen Lösungen unter Inertgas vorzunehmen und der Lösung ein Antioxidans, wie z.B. Natriumascorbat, Natriumhydrogensulfid oder Natriumpyrosulfid zuzusetzen.

Eine bevorzugte erfindungsgemässe Mischmicell-Lösung enthält Natriumglycocholat, ein natürliches Lecithin und Carprofen oder ein Salz davon, insbesondere das Arginin- oder Lysin-salz.

Eine solche Lösung eignet sich insbesondere zur Anwendung in der Veterinärmedizin, z.B. zur Behandlung akuter und chronischer Laminitis; Skeletterkrankungen wie Navicular-Krankheit; Myositis; Schmerzen bei Koliken, besonders Flatulenz und spastischer Kolik; Schmerzen bei Erkrankungen der Atemwege; akuter Mastitis; traumatischen Schmerzen und zur Behandlung von Erkrankungen in der Puerperalphase, wie Mastitis, fehlender oder ungenügender Uterusinvolution (postpartiale Involution).

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung weiter.

#### Beispiel 1

a) 8,85 g Glycocholsäure werden in 50 ml N<sub>2</sub>-begastem Wasser zu Injektionszwecken suspendiert und mit Hilfe von 1,9 ml frisch hergestellter NaOH 40% aufgelöst.

b) 16,9 g fein zerschnittenes Lecithin werden hinzugefügt und unter gutem Rühren gelöst.

c) Die erhaltene Mischmicell-Lösung wird auf ca. 50-60°C erwärmt.

d) 3 g L-Arginin werden bei ca. 40°C in 15 ml N<sub>2</sub>-begastem Wasser zu Injektionszwecken aufgelöst.

e) 5 g Carprofen-Substanz werden in die bei ca. 50-60° vorerwärmte Mischmicell-Lösung c) suspendiert und unter portionenweiser Zugabe der L-Arginin-Lösung d) aufgelöst.

f) Die erhaltene Lösung wird mit 2N HCl auf pH 6,0±0,2 eingestellt und mit N<sub>2</sub>-begastem Wasser zu Injektionszwecken auf das Endvolumen von 100 ml ergänzt.

g) Die Lösung wird durch ein Membranfilter à 0,45 µm filtriert, unter aseptischen Bedingungen und N<sub>2</sub>-Atmosphäre in Ampullen abgefüllt und im Autoklaven sterilisiert.

#### Beispiel 2

Man verfährt wie in Beispiel 1, setzt jedoch nach der Operation e) 1,5g Benzylalkohol zu.

#### Beispiel 3

9,86 g Glycocholsäure (mit 5,6% H<sub>2</sub>O) und 3,48 g L-Arginin werden in 60 ml Aethanol-Methanol (2:1) bei ca. 40°C gelöst. 17,77 g Lecithin werden zugefügt und gelöst. Im Rotationsverdampfer wird unter Vakuum das organische Lösungsmittel verdampft, wobei sich ein Schaum bildet. 4,0 g Indomethacin und 1,95 g L-Arginin werden in 55 ml N<sub>2</sub>-begastem Wasser bei Raumtemperatur gelöst. Die erhaltene Lösung wird zu dem wie vorstehend beschriebenen erhaltenen Schaum gegeben und die Masse unter Rühren gelöst. Die erhaltene Mischmicell-Lösung wird mit 2N HCl auf pH 7-1 ± 0,1 eingestellt und mit N<sub>2</sub>-begastem Wasser zu Injektionszwecken auf das Endvolumen von 100 ml ergänzt. Danach wird wie in Beispiel 1g) verfahren.

#### Beispiel 4

9,86 g Glycocholsäure (mit 5,6% H<sub>2</sub>O) und 3,48 g L-Arginin werden in 50 ml N<sub>2</sub>-begastem Wasser zu Injektionszwecken aufgelöst. Danach wird wie in Beispiel 1b) und c) verfahren, wobei jedoch 17,77 g Lecithin eingesetzt werden. 2,5 g Ibuprofen und 2,11 g L-Arginin werden in 20 ml Methanol gelöst, worauf das Methanol im Rotationsverdampfer eliminiert wird. Das erhaltene Pulver wird in die Mischmicell-Lösung gegeben und unter Rühren aufgelöst. Danach wird mit 2N HCl auf pH 7,1 ± 0,1 eingestellt. mit N<sub>2</sub>-begastem Wasser für Injektionszwecke auf 100 ml aufgefüllt und wie in Beispiel 1g) verfahren.

#### Beispiel 5

9,86 g Glycocholsäure (mit 5,6% H<sub>2</sub>O) und 3,48 g L-Arginin werden in 50 ml N<sub>2</sub>-begastem Wasser zu Injektionszwecken aufgelöst. 2,5 g Naproxen und 1,89 g L-Arginin werden der erhaltenen Lösung zugefügt und unter Rühren gelöst. 17,77 g fein zerschnittenes Lecithin werden hinzugefügt

und unter Rühren bei ca. 40-50°C gelöst. Danach wird wie in Beispiel 3 das pH eingestellt, die Lösung auf 100 ml ergänzt, filtriert und in Ampullen abgefüllt.

#### Beispiel 6

Zur Prüfung der lokalen Verträglichkeit wurden die Präparate A (Kontrollwert), B (erfindungsgemässe Formulierung) C und D (konventionelle Formulierungen) einmal täglich während 14 Tagen intravenös an Hunde verabreicht.

A:

NaCl 0.9%-ig

B:

Carprofen	50,0 mg
L-Arginin	30,0 mg
Glycocholsäure (wasserfrei)	88,5 mg
NaOH 40%	19,0 µl
Lezithin für Mischmicellen	169,0 mg
HCl (2N, pH 6,0)	q.s.
Wasser zu Injektionszwecken ad	1,0 ml

C:

Carprofen	10,0 mg
Polyäthylenglykol 400	600,0 µl
Wasser zu Injektionszwecken ad	1,0 ml

D:

Carprofen	25,0 mg
Diäthanolamin	19,0 mg
EDTA-Dinatriumsalz	0,1 mg
Benzylalkohol	10,0 µl
Wasser zu Injektionszwecken ad	1,0 ml

Die medikierten Tiere erhielten 20 mg/kg Wirkstoff. Die Injektionen wurden jeweils an der gleichen Stelle (V.cephalica antebrachii) vorgenommen.

#### Resultate:

Bei dem mit C behandelten Tiere trat nach 3 Injektionen eine Entzündung an der Applikationsstelle auf und die Vene war nach 6 Injektionen verschlossen.

Bei dem mit D behandelten Tier entzündete sich die Applikationsstelle bereits nach der ersten Verabreichung. Eine dritte Verabreichung war infolge einer Venen-Obliteration nicht möglich. Bei dem mit B behandelten Tier und bei dem Kontrolltier (A) zeigten sich nach 14 Injektionen keine Veränderungen an der Applikationsstelle. Bei der Sektion zeigten sich bei den mit C und D behandelten Tieren Thrombophlebitiden an der Injektionsstelle; das mit B behandelte Tier war ohne Befund.

#### **Ansprüche**

1. Wässrige Mischmicell-Lösungen, enthaltend ein Salz einer Gallensäure, ein Lipid, und einen nicht-steroidalen Entzündungshemmer.

2. Mischmicell-Lösung gemäss Anspruch 1, in der die Gallensäure Cholsäure, Glycocholsäure oder Taurocholsäure ist.

3. Mischmicell-Lösung gemäss Anspruch 1 oder 2, in der das Lipid ein Phosphatidylcholin, insbesondere ein natürliches Lecithin ist.

4. Mischmicell-Lösung gemäss den Ansprüchen 1-3, in der der nicht-steroidale Entzündungshemmer ein Carbonsäurederivat ist.

5. Mischmicell-Lösung gemäss Anspruch 4, in der der nicht-steroidale Entzündungshemmer ein Essigsäure- oder Propionsäurederivat ist.

6. Mischmicell-Lösung gemäss Anspruch 4, in der der nicht-steroidale Entzündungshemmer Carprofen, Ibuprofen, Benoxaprofen, Naproxen, Sulindac, Zomepirac, Fenclofenac, Alclofenac, Ibufenac, Flunixin, Indomethacin oder ein Salz davon ist.

7. Mischmicell-Lösung gemäss den Ansprüchen 1-5, in der der nicht-steroidale Entzündungshemmer Carprofen ist.

8. Mischmicell-Lösung gemäss Anspruch 1, enthaltend Na-Glycocholat, ein natürliches Lecithin und Carprofen.

9. Verfahren zur Herstellung von Mischmicell-Lösungen von Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Bestandteile miteinander vermischt.

10. Verwendung von Mischmicellen aus Gallensäuresalzen und Lipiden zur Herstellung lokal verträglichen, wässriger Injektionslösungen von nicht-steroidalen Entzündungshemmern.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 88 10 1411

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
D,Y	DE-A-2 730 570 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG) * Ansprüche 1,27-35; Seite 9, Zeile 1 - Seite 10, Zeile 17; Seite 13, Zeilen 5-32 *	1-10	A 61 K 9/10
Y	GB-A-2 046 094 (A. NATTERMANN & CIE) * Seite 1, Zeilen 30-49,75-96; Seite 2, Zeilen 7-30 *	1-6,9,10	
Y	US-A-3 896 145 (L. BERGER) * Zusammenfassung; Beispiel 29 *	7,8	
A	DE-A-3 221 579 (TH. ECKERT) * Ansprüche 1,2; Seite 3, Zeilen 8-14 *	1-10	
A	US-A-3 197 368 (G. LAPPE) * Spalte 1, Zeilen 13-20,43-69; Spalte 2, Zeilen 44-59; Spalte 3, Zeilen 1-12 *	1-10	
A	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, Band 55, Nr. 9, September 1966, Seiten 901-906, American Pharmaceutical Association, Easton, PA, US; T.R. BATES et al.: "Solubilizing properties of bile salt solutions II" * Zusammenfassung; Seite 905, Spalte 2, Absatz 3 - Seite 906 *	1-10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4) A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	20-05-1988	MUELLNERS W.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			